

## **Az asszisztált reprodukciós technika, in vitro fertilisatio eredményei**

**Dr. Zádori János**

SZTE Asszisztált Reprodukciós Központja Kaáli Intézet, Szeged

### **Asszisztált Reprodukció**

In vivo:

- Ovuláció indukció, homológ intrauterin inszemináció (hIUI, AIH), heterológ (donor) inszemináció (dIUI, AID)

In vitro:

- In vitro fertilizáció és embriótranszfer (IVF-ET)

### **Ovuláció indukció**

\*tüszőérés zavarok esetén (anovuláció, irreguláris ciklusok)

követheti:

- időzített nemi együttlét
- intrauterin inszemináció

Hormonális egyensúlyzavarok korrekciója

Cél: mono-folliculogenesis, mono-ovulatio

Használatos készítmények:

- klomifén-citrát (hypothalamus-GnRH-FSH,LH)
- gonadotróp hormonok (FSH, LH, hCG)

### **Intrauterin inszemináció**

- John Hunter, London, 1875 (hypospadiasis)
- Meddőség kezelési eljárás, melynek során előkészített hímvarsejt koncentrátum kerül befecskendezésre a méhüregbe.
- Sikerességét előnyösen befolyásolja a megfelelően beállított ovuláció indukció.

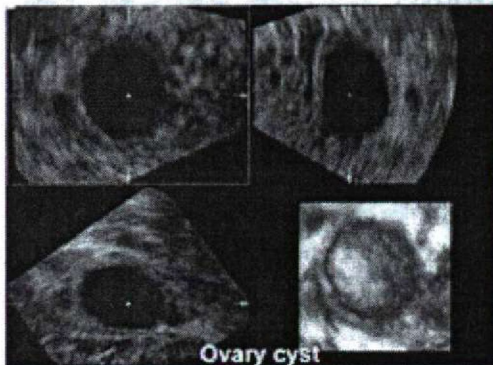
### **Intrauterin inszemináció előfeltételei:**

- Hormonprofil, UH, petevezeték átjárhatóság
- Spermioqram (megfelelő számbeli és mozgás paraméterek), tenyésztés
- Ciklusmonitorizálás
- Hímvarsejt preparálás a szakma szabályai szerint

### **Veszélyek, szövődmények**

- (OI, IUI)
- Cysta képződés

- Petefészek túlstimulációs szindróma (OHSS)
- Fertőzés veszély
- Többes terhesség
- Nem megfelelő felvilágosítás



### **In Vitro Fertilizáció**

- első sikeres, kihordott terhesség IVF-ET kezelés után: Steptoe és Edwards 1978 (Nature)
- Magyarország 2002: ~1300 szülés (>1%)

### **IVF kezelés menete**

- indikáció
- kivizsgálás
- kontrollált ovarialis hyperstimuláció
- transzvaginális follikulus punkció
- in vitro fertilizáció (mikromanipulációs eljárások, fagyasztás)
- embriótranszfer
- luteális támogatás

### **Indikációk:**

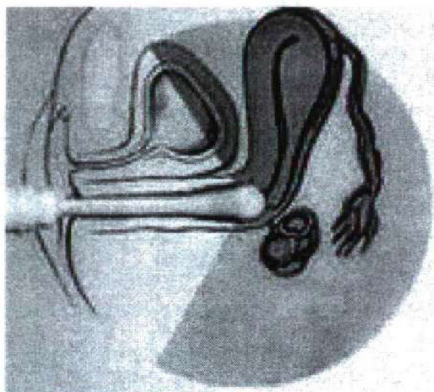
- petevezeték és egyéb kismencedei összenövések (~25%)
- férfi oldali meddőség - oligozoo-asthenozoo-teratozoospermia, azoospermia (~40%)
- idiopátiás eredetű meddőség- empirikus diagnózis (sikertelen inszeminációs kezelések, immunológiai, lelki okok, csökkent fertilizáció, kóros morfológiájú petesejtek, kóros embriófejlődés) (~20%)
- endometrioszis
- genetikai

### **Kivizsgálás**

- Anamnesis
- Nőgyógyászati vizsgálat, UH, HVTR, oncocytologia
- Hormonszint meghatározás (3. Ciklusnap: FSH, LH, Prolactin, Ösztradiol)
- Spermigram (tenyésztés, sz.e. urológiai, andrológiai cons.)

### Kontrollált petefészek túlstimuláció

- Gyógyszerei: gonadotrop hormonok (FSH, LH), GnRH-analógok, antagonisták, clomifen-citrat, hCG
- Célja: optimális petesejtszám elérése, lehetőség embrió szelekcióra, fagyasztásra
- Veszélye: túlstimulációs szindróma (OHSS)



### Transzvaginális follikulus punkció

- UH vezérelt beavatkozás
- I.v. narcosis
- Szövődménymentes esetben ambuláns ellátás
- Szövődmény <1%

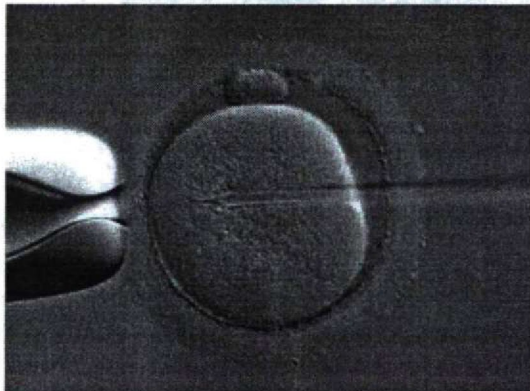
### In vitro fertilizáció

Szervezeten kívüli megtermékenyítés:

- Oocyta praeincubatio
- In vitro megtermékenyítés
- Zygóták tenyésztése

### Mikromanipulációs eljárások

- asszisztált fertilizáció ( SZI-Subzonal Insertion, PZD-Partial Zona Dissection, ICSI Intracytoplasmic Sperm Injection)
- kóros fertilizáció korrekció
- asszisztált hatching
- SMART eljárás ( Sperm Micro Aspiration Retrieval Technics + ICSI )
- preimplantációs genetika (blasztomer biopszia)



### Asszisztált fertilizáció (ICSI)

- első sikeres terhesség ICSI eljárást követően: 1992 (Palermo et al.)
- eredményességet eldöntő tényezők:
  - az érett petesejtek száma
  - élő hímivarsejt szám
  - anamnézis
  - IVF labor tapasztalata (petesejt sérülés:<5%, fertilizáció:~70%)



### Indikációk

- súlyos oligozoospermia
- súlyos asthenozoospermia
- kevert teratozoospermia
- uniform teratozoospermia
- necrozoospermia
- megelőző sikertelen IVF
- ductus elzáródás/agenesia
- spermium ellenes antitest

### Asszisztált hatching(AH)

megfigyelés: 7 napos in vitro inkubáció után a humán embriók (blastocysta állapot) <25%-a szabadul ki spontán a zona pellucida alkotta burokból (hatching)

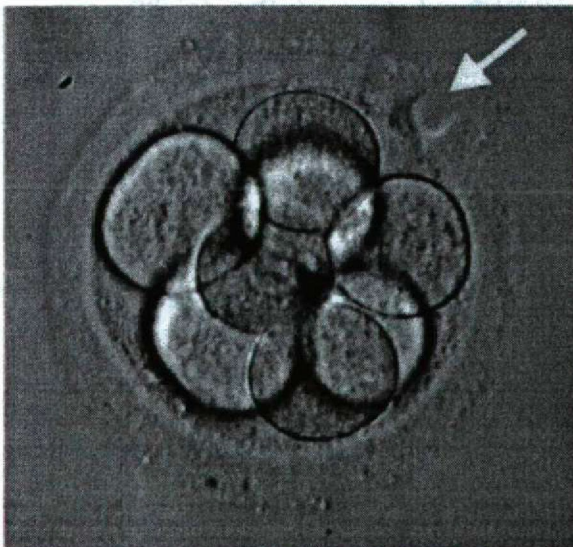
hipotézis: a zona pellucidán ejtett folytonosság hiány segíti az embrió transzfer utáni kiszabadulását

### Indikációk

- anyai életkor (>35 év, 41 év alatt jelentős eredményesség)
- emelkedett alap FSH érték
- fokozott fragmentáció
- vastagabb zona pellucida
- korábbi sikertelen implantáció
- csökkent osztódási tempó
- ICSI

### technikai lehetőségek:

- kémiai módszer (savas Tyrode oldat); vékony zona pellucida esetén-<13um-sérülhet az embrió
- mechanikus módszer
- lézeres módszer (FertiLaser)



### Asszisztált hatching

- Lézerrel végzett zona pellucida megnyitás

### Embrió /petesejt fagyasztás

#### Indikációk:

- transzferálható preembriók száma meghaladja az azonnali transzferre kerülő embriók számát
- súlyos fokú petefészek hiperstimulációs állapot
- endometrium elégtelenség
- lázas állapot, egyéb akut betegség

### **Fagyasztási program előnyei**

- magasabb kumulatív terhességi arány stimulált ciklusra számítva
- ikerterhesség aránya csökkenthető

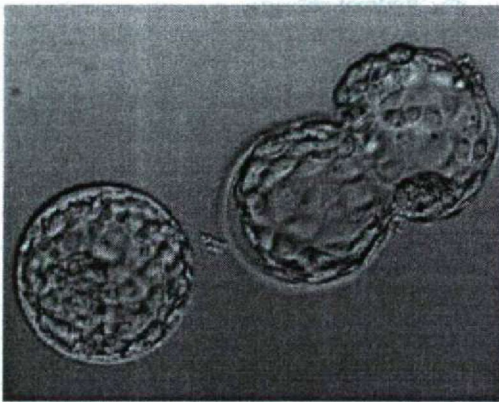
### **Blastocysta kultúra**

előnyök:

- blastocysta transzfer (5.nap) az élettani folyamathoz közelebb áll
- embrió implantációs ráta (transzferált embrió / terhesség) emelkedik
- csökkenthető a többes ikerterhesség aránya
- fagyasztás lehetséges

hátrányok:

- laborintenzív (hosszabb inkubáció - hely és idő igény növekszik, költséges táptalajok)
- gyakoribb ciklus leállítás - transzfer elmaradása esetén a sikertelenség érzése erősebb ('double transfer')



**Blastocysta és Hatching állapot**

### **Embrió transzfer**

- Atraumatikus beavatkozás
- Megfelelő pozíció
- Transzferált embriószám? (Szeged, 2003: 1.96/ET)

### **Luteális támogatás**

- Progeszteron készítmények (injekció, hüvelygolyó, hüvelykrém, tabletta)
- hCG
- Kiegészítő gyógyszerelés (vitaminok, ...)

### **Preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD)**

- visszahelyezés (ET) előtti genetikai vizsgálat
- Hammersmith Hospital London 1990 (Handyside et al.)
- indikáció: örökölhető genetikai betegség megléte

előfeltételek:

- magas szenzitivitás és specificitás
- gyors eredmény

módszerek:

- első poláris test biopszia (anyai oldalon hordozott betegség diagnosztizálására)
- osztódó embrió biopszia (blasztomer biopszia) 8 sejtes állapotban <3 sejt
- trophoctoderm biopszia (blastocysta állapot) <10 sejt

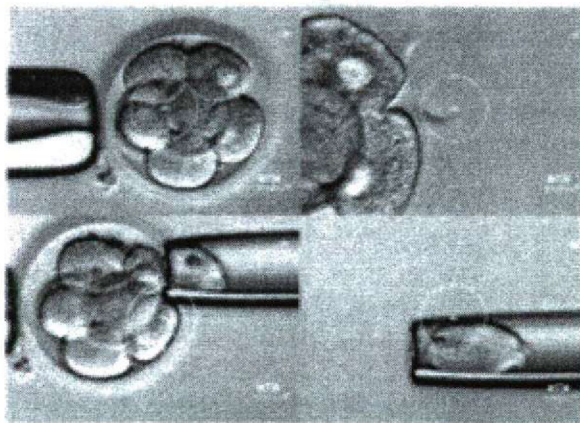
### Diagnosztikai módszerek PGD esetén

genetikai betegség

- monogénes öröklődésű eltérések
- x kromoszómához kötött betegségek
- aneuploidia vizsgálata 35 év felett (X,Y,13,16,18,21)

PGD technika

- single-cell PCR (polymerase chain reaction)
- FISH (fluorescence in situ hybridization)



**Embrió (blastomer) biopszia**

**CÉL?**

- „emberbarát” stimuláció
- kezelés lehetőség szerint minél fiatalabb életkorban
- embrió implantációs ráta további emelése
- transzferált embrió szám csökkentése
- ikerterhességek arányának csökkentése

### Neonatólogiai adatok és ART

Egyes terhességek:	ART	Kontroll
Szülés időpontja:	38,3hét	(38.56-NS)
Fejlődési rendellenesség:	3.2%	(1.8%-NS)
Koraszülés:	13.0%	(9.9%-NS)
IUGR:	6.3%	(4.2%-NS)
5 perces Apgar <7:	3.2%	(1.8%-NS)
PIC felvétel:	4.2%	(4.2%-NS)

Kozinszky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductiv technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Sep;82(9):850-6



**Neonatólógiai adatok és ART (2)**

Ikerszülések:	ART	Kontroll
Szülés időpontja:	35.5hét	(35.5-NS)
Fejldési rendellenesség:	3.3%	(1.3%-NM)
Koraszülés:	58.7%	(55.3%-NS)
IUGR:	18.7%	(19.3%-NS)
5 perces Apgar <7:	14.7%	(14.0%-NS)
PIC felvétel:	24.0%	(23.3%-NS)

*Kozinszky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductiv technology: a matched control study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Sep;82(9):850-6*

**Neonatólógiai adatok és ART (3)**

Trigemini szülések:	ART
Fejldési rendellenesség:	7.8%
Koraszülés:	98.0%
IUGR:	43.1%
5 perces Apgar <7:	21.6%

*Kozinszky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductiv technology: a matched control study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Sep;82(9):850-6*

**Ikerterhességek aránya**

Kaáli Intézet Szeged (1997-2003)

Singleton:	79.0%
Gemini:	18.5%
Trigemini:	2.4%
Quadrigemini:	0.19%

**Betegforgalmi adatok:**

1997: 126 embrió transzfer
1998: 379
1999: 398
2000: 488
2001: 510
2002: 585

671 megszületett gyermek (2003 október)